

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011528937

WPI Acc No: 1997-505418/199747

XRAM Acc No: C97-160966

Preparation of heterocyclic aromatic amine(s) for use as intermediates for pharmaceuticals and pesticides - by reacting heterocyclic aromatic halide with amine in presence of base, as well as tert. phosphine and palladium compound catalyst

Patent Assignee: TOSOH CORP (TOYJ)

Inventor: KOIE Y; NISHIYAMA M

Number of Countries: 006 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 802173	A1	19971022	EP 97106367	A	19970417	199747 B
JP 10081667	A	19980331	JP 9797451	A	19970415	199823
JP 10139742	A	19980526	JP 9797450	A	19970415	199831
US 5929281	A	19990727	US 97834231	A	19970415	199936
JP 3161360	B2	20010425	JP 9797450	A	19970415	200126

Priority Applications (No Type Date): JP 96241724 A 19960912; JP 9698388 A 19960419; JP 96184469 A 19960715

Cited Patents: 8.Jnl.Ref

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 802173	A1	E	19	C07B-043/04	

Designated States (Regional): DE FR GB NL

JP 10081667	A	6	C07D-213/74
-------------	---	---	-------------

JP 10139742	A	11	C07C-211/54
-------------	---	----	-------------

US 5929281	A		C07C-209/00
------------	---	--	-------------

JP 3161360	B2	10	C07C-209/10	Previous Publ. patent JP 10139742
------------	----	----	-------------	-----------------------------------

Abstract (Basic): EP 802173-A

Preparation of a heterocyclic aromatic amine (I) comprises reacting a heterocyclic aromatic halide with an amine in the presence of a base, using a catalyst consisting of a tertiary phosphine and a palladium compound. Also claimed is the preparation of an arylamine (II) comprising reacting an aryl halide with an amine in the presence of a base, using a catalyst consisting of a catalyst comprising a trialkylphosphine and a palladium compound.

USE - The process is useful in the manufacture of intermediates for pharmaceuticals and pesticides.

ADVANTAGE - The process is highly selective and minimises the production of bis-aryl and de-halogenated arene derivatives.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-139742

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月26日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	F I	
C 0 7 C 211/54		C 0 7 C 211/54	
B 0 1 J 31/28		B 0 1 J 31/28	X
C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 C 209/10		C 0 7 C 209/10	
C 0 7 D 241/04		C 0 7 D 241/04	
審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-97450	(71) 出願人	000003300 東ソー株式会社 山口県新南陽市開成町4560番地
(22) 出願日	平成9年(1997) 4月15日	(72) 発明者	西山 正一 三重県四日市市別名3-5-8
(31) 優先権主張番号	特願平8-98388	(72) 発明者	鏝江 泰行 三重県員弁郡東員町城山2丁目28番の14
(32) 優先日	平8(1996) 4月19日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平8-241724		
(32) 優先日	平8(1996) 9月12日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 アリールアミン類の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 高活性、高選択的にアリールアミン類を合成する方法を提供する。

【解決手段】 塩基の存在下でのアミン化合物によるアリールハライドのアミノ化反応において、トリアルキルホスフィン類とパラジウム化合物からなる触媒を用いる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 塩基の存在下でのアミン化合物によるアリールハライドのアミノ化反応において、トリアルキルホスフィン類とパラジウム化合物からなる触媒を用いることを特徴とするアリールアミン類の製造方法。

【請求項2】 トリアルキルホスフィン類が、トリ-tert-ブチルホスフィンであることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アリールアミン類の製造方法に関する。アリールアミン類は、医薬分野において非常に重要な中間体である。

【0002】

【従来の技術】従来、アリールハライドとアミン化合物とからアリールアミン類を銅触媒を用いて合成する方法が知られている（大有機化学，vol. 16, 52 (1959)，朝倉書店、有機化学講座3, 66 (1983)，丸善、等参照）

また最近、Stephen L. Buchwaldらによりアリールハライドとアミン化合物からアリールアミン類を合成する方法が報告された（Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 34, No. 12, 1348 (1995)）。この方法は、アリールブロマイドを原料とし、塩基としてナトリウム-tert-ブトキシドを塩基を用い、ビス（ジベンジリデンアセトン）-ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム又はジクロロ-ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム、即ちトリ-tert-ブチルホスフィンを配位子とするパラジウム化合物を触媒として、アリールアミン類を合成するものである。また類似の方法が、John F. Hartwigらによって報告されている（Tetrahedron Letters, Vol. 36, No. 21, 3609 (1995)）。

【0003】更に、アリールアイオダイドを原料とし、トリ-tert-ブチルホスフィンを配位子とするパラジウム化合物を触媒としてアリールアミン類を合成する方法が報告されている（J. Org. Chem., 61, 1133 (1996)）。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら銅触媒を用いる方法では、多量の銅触媒を使用する、高い反応温度を要する等の理由から、生成物であるアリールアミン類の収率が低くなるという欠点があった。また生成物の着色が激しいことから反応系からのアリールアミン類の精製が困難になるという問題もあった。

【0005】また、トリ-tert-ブチルホスフィンを配位子とするパラジウム化合物を触媒として用いる方法では、特にアミン化合物の窒素のα位に水素原子を有するアミン化合物とアリールハライドとを反応させた場合、

2分子のアリールハライドから生成するビスアリール誘導体又は脱ハロゲン化したアレーン誘導体が多く生成するため、目的物であるアリールアミン類の収率が低くなる欠点があった。また上記文献によると、パラジウム化合物の使用量がアリールハライドに対し1～5モル%と多く、経済的に不利であるという問題もあった。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、驚くべきことに、トリアルキルホスフィン類とパラジウム化合物からなる触媒を用いることにより、アリールブロマイド、アリールアイオダイド、アリールクロライド更にはアリールフルオリド原料から、不純物であるビスアリール誘導体又は脱ハロゲン化したアレーン誘導体の生成量を抑制し、高活性、高選択的にアリールアミン類を合成することができると見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】即ち本発明は、塩基の存在下でのアミン化合物によるアリールハライドのアミノ化反応において、トリアルキルホスフィン類とパラジウム化合物からなる触媒を用いることを特徴とするアリールアミン類の製造方法である。

【0008】以下、本発明について詳細に説明する。

【0009】本発明に使用するアリールハライドは、アリールクロライド、アリールブロマイド、アリールアイオダイド又はアリールフルオリドであって、特に限定するものではないが、ハロゲン原子の他に、例えば、アルキル基、アルコキシ基、フェノキシ基、トリフルオロメチル基、アシル基等の置換基を芳香環に有してもよい。尚、本発明においてアリール基とは、縮合環式炭化水素基をも含有するものである。

【0010】本発明において使用されるアリールハライドとしては、特に限定するものではないが、具体的には、プロモベンゼン、o-プロモアニソール、m-プロモアニソール、p-プロモアニソール、o-プロモトルエン、m-プロモトルエン、p-プロモトルエン、o-プロモフェノール、m-プロモフェノール、p-プロモフェノール、2-プロモベンゾトリフロリド、3-プロモベンゾトリフロリド、4-プロモベンゾトリフロリド、1-プロモ-2,4-ジメトキシベンゼン、1-プロモ-2,5-ジメトキシベンゼン、2-プロモフェネチルアルコール、3-プロモフェネチルアルコール、4-プロモフェネチルアルコール、5-プロモ-1,2,4-トリメチルベンゼン、2-プロモ-m-キシレン、2-プロモ-p-キシレン、3-プロモ-o-キシレン、4-プロモ-o-キシレン、4-プロモ-m-キシレン、5-プロモ-m-キシレン、1-プロモ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン、1-プロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン、2-プロモビフェニル、3-プロモビフェニル、4-プロモビフェニル、4-プロモ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼン、

1-ブロモナフタレン、2-ブロモナフタレン、1-ブ
ロモ-2-メチルナフタレン、1-ブロモ-4-メチル
ナフタレン等のアリールブロマイド類；クロロベン
ゼン、o-クロロアニソール、m-クロロアニソール、p
-クロロアニソール、o-クロロトルエン、m-クロロ
トルエン、p-クロロトルエン、o-クロロフェノー
ル、m-クロロフェノール、p-クロロフェノール、2
-クロロベンゾトリフロリド、3-クロロベンゾトリフ
ロリド、4-クロロベンゾトリフロリド、1-クロロ-
2, 4-ジメトキシベンゼン、1-クロロ-2, 5-ジ
メトキシベンゼン、2-クロロフェネチルアルコール、
3-クロロフェネチルアルコール、4-クロロフェネチ
ルアルコール、5-クロロ-1, 2, 4-トリメチルベ
ンゼン、2-クロロ-m-キシレン、2-クロロ-p-
キシレン、3-クロロ-o-キシレン、4-クロロ-o-
キシレン、4-クロロ-m-キシレン、5-クロロ-
m-キシレン、1-クロロ-3-（トリフルオロメトキシ）
ベンゼン、1-クロロ-4-（トリフルオロメトキシ）
ベンゼン、2-クロロビフェニル、3-クロロビフ
ェニル、4-クロロビフェニル、1-クロロナフタレ
ン、2-クロロナフタレン、1-クロロ-2-メチルナ
フタレン、1-クロロ-4-メチルナフタレン等のアリ
ールクロライド類；ヨードベンゼン、o-ヨードアニ
ソール、m-ヨードアニソール、p-ヨードアニソール、
o-ヨードトルエン、m-ヨードトルエン、p-ヨード
トルエン、o-ヨードフェノール、m-ヨードフェノー
ル、p-ヨードフェノール、2-ヨードベンゾトリフロ
リド、3-ヨードベンゾトリフロリド、4-ヨードベン
ゾトリフロリド、1-ヨード-2, 4-ジメトキシベン
ゼン、1-ヨード-2, 5-ジメトキシベンゼン、2-
ヨードフェネチルアルコール、3-ヨードフェネチル
アルコール、4-ヨードフェネチルアルコール、5-ヨ
ード-1, 2, 4-トリメチルベンゼン、2-ヨード-m-
キシレン、2-ヨード-p-キシレン、3-ヨード-
o-キシレン、4-ヨード-o-キシレン、4-ヨード-
m-キシレン、5-ヨード-m-キシレン、1-ヨ
ード-3-（トリフルオロメトキシ）ベンゼン、1-ヨ
ード-4-（トリフルオロメトキシ）ベンゼン、2-ヨ
ードビフェニル、3-ヨードビフェニル、4-ヨードビ
フェニル、1-ヨードナフタレン、2-ヨードナフタレ
ン、1-ヨード-2-メチルナフタレン、1-ヨード-
4-メチルナフタレン等のアリールアイオダイド類；フ
ルオロベンゼン、o-フルオロアニソール、m-フル
オロアニソール、p-フルオロアニソール、o-フル
オロトルエン、m-フルオロトルエン、p-フル
オロトルエン、o-フルオロフェノール、m-フル
オロフェノール、p-フルオロフェノール、2-フル
オロベンゾトリフロリド、3-フルオロベンゾトリ
フロリド、4-フルオロベンゾトリフロリド、1-フル
オロ-2, 4-ジメトキシベンゼン、1-フルオロ-2, 5-ジ
メトキシベンゼン、1-フルオロ-2, 5-ジメトキシベ

ンゼン、2-フルオロフェネチルアルコール、3-フル
オロフェネチルアルコール、4-フルオロフェネチル
アルコール、5-フルオロ-1, 2, 4-トリメチルベ
ンゼン、2-フルオロ-m-キシレン、2-フルオロ-p-
キシレン、3-フルオロ-o-キシレン、4-フル
オロ-o-キシレン、4-フルオロ-m-キシレン、5-
フルオロ-m-キシレン、1-フルオロ-3-（トリフ
ルオロメトキシ）ベンゼン、1-フルオロ-4-（トリ
フルオロメトキシ）ベンゼン、2-フルオロビフェ
ニル、3-フルオロビフェニル、4-フルオロビフェ
ニル、4-フルオロ-1, 2-（メチレンジオキシ）ベ
ンゼン、1-フルオロナフタレン、2-フルオロナフタ
レン、1-フルオロ-2-メチルナフタレン、1-フル
オロ-4-メチルナフタレン等のアリールフルオリ
ド類等が例示される。

【0011】また、1, 2-ジブロモベンゼン、1, 3-
ジブロモベンゼン、1, 4-ジブロモベンゼン、9,
10-ジブロモアントラセン、9, 10-ジクロロアン
トラセン、4, 4'-ジブロモビフェニル、4, 4'-
ジクロロビフェニル、4, 4'-ヨードビフェニル、1-
ブロモ-2-フルオロベンゼン、1-ブロモ-3-フル
オロベンゼン、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン、
2-ブロモクロロベンゼン、3-ブロモクロロベン
ゼン、4-ブロモクロロベンゼン、2-ブロモ-5-クロ
ロトルエン、3-ブロモ-4-クロロベンゾトリフロ
リド、5-ブロモ-2-クロロベンゾトリフロリド、1-
ブロモ-2, 3-ジクロロベンゼン、1-ブロモ-2,
6-ジクロロベンゼン、1-ブロモ-3, 5-ジクロ
ロベンゼン、2-ブロモ-4-フルオロトルエン、2-ブ
ロモ-5-フルオロトルエン、3-ブロモ-4-フル
オロトルエン、4-ブロモ-2-フルオロトルエン、4-
ブロモ-3-フルオロトルエン等のハロゲン原子を二つ
以上有するアリールハライドも本発明において使用さ
れるアリールハライドとして例示することができる。

【0012】本発明において使用されるアミン化合物と
しては、一級アミン類、二級アミン類又は金属アミ
ド類等が挙げられる。

【0013】一級アミン類としては、特に限定するもの
ではないが、例えば、エチルアミン、プロピルアミ
ン、ブチルアミン、イソブチルアミン、tert-ブチ
ルアミン、ペンチルアミン、シクロペンチルアミン、ヘ
キシルアミン、シクロヘキシルアミン、ヘプチルアミ
ン、オクチルアミン等の脂肪族一級アミン類、アニリ
ン、o-フルオロアニリン、m-フルオロアニリン、p
-フルオロアニリン、o-アニシジン、m-アニシジ
ン、p-アニシジン、o-トルイジン、m-トルイジ
ン、p-トルイジン、2-ナフチルアミン、2-アミノ
ビフェニル、4-アミノビフェニル等の芳香族一級ア
ミン類等が挙げられる。

【0014】二級アミン類としては、特に限定するもの

ではないが、例えば、ピペラジン、2-メチルピペラジン、ホモピペラジン、N-メチルホモピペラジン、2,6-ジメチルピペラジン、N-メチルピペラジン、N-エチルピペラジン、N-エトキシカルボニルピペラジン、N-ベンジルピペラジン、モルホリン、2,6-ジメチルモルホリン、ピペリジン、2,6-ジメチルピペリジン、3,3-ジメチルピペリジン、3,5-ジメチルピペリジン、2-エチルピペリジン、4-ピペリドンエチレンケタール、ピロリジン、2,5-ジメチルピロリジン等の環状二級アミン類、ジメチルアミン、ジエチルアミン、芳香環に置換基を有してもよいN-メチルアニリン、N-エチルアニリン、N-メチルベンジルアミン、N-メチルフェネチルアミン、ジフェニルアミン誘導体等のような非環状二級アミン類等が挙げられる。

【0015】金属アミド類としては、特に限定するものではないが、アミノスズ化合物又はアミノボラン化合物が例示され、これらは公知方法によって合成することができる。例えば、アミノスズ化合物は、(N,N-ジエチルアミノ)トリブチルスズと相当する一級アミン類又は二級アミン類とをトルエン中、アルゴン下加熱することにより合成することができる。またアミノボラン化合物は、トリス(ジエチルアミノ)ボランと相当する一級アミン類又は二級アミン類から合成することができる。

【0016】本発明において、アミン化合物は、アリールハライド1モルに対して0.1モル〜過剰の範囲、又はアリールハライドの環上のハロゲン原子1モルに対し0.1モル〜過剰の範囲で反応系に存在すればよいが、未反応のアミン化合物の回収が煩雑になることから、より好ましくは、アリールハライド1モルに対して当モル〜30倍モルの範囲、又はアリールハライドの環上のハロゲン原子1モルに対し当モル〜60倍モルの範囲で反応系に存在すればよい。

【0017】本発明で使用するパラジウム化合物としては、特に限定するものではないが、例えば、ヘキサクロロパラジウム(IV)酸ナトリウム四水和物、ヘキサクロロパラジウム(IV)酸カリウム等の4価パラジウム化合物類、塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、パラジウムアセチルアセトナート(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロテトラアンミンパラジウム(II)、ジクロロ(シクロオクター1,5-ジエン)パラジウム(II)、パラジウムトリフルオロアセテート(II)等の2価パラジウム化合物類、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウムクロロホルム錯体(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の0価パラジウム化合物類等が挙げられる。

【0018】本発明において、パラジウム化合物の使用量は、特に限定するものではないが、アリールハライド1モルに対しパラジウム換算で通常0.000001〜20モル%の範囲である。パラジウム化合物が上記範囲内であれば、高い選択率でアリールアミン類を合成できるが、活性を更に向上させるためには、また高価なパラジウム化合物を使用することからも、より好ましいパラジウム化合物の使用量は、アリールハライド1モルに対し、パラジウム換算で0.0001〜5モル%の範囲である。

【0019】本発明において、パラジウム化合物と組み合わせて使用されるトリアルキルホスフィン類としては、特に限定するものではなく、例えば、トリエチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリーソプロピルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリーイソ-ブチルホスフィン、トリーsec-ブチルホスフィン、トリーtert-ブチルホスフィン等が挙げられるが、これらのうち、アリールアミン類の選択性を向上させるためには、トリーtert-ブチルホスフィンがより好ましい。

【0020】本発明において、トリアルキルホスフィン類の使用量は、パラジウム化合物に対して通常0.01〜10000倍モルの範囲で使用すればよい。トリアルキルホスフィン類の使用量が、上記の範囲内であれば、アリールアミン類の選択率に変化はないが、活性を更に向上させるためには、また高価なトリアルキルホスフィン類を使用することからも、より好ましいトリアルキルホスフィン類の使用量は、パラジウム化合物に対して0.1〜10倍モルの範囲である。

【0021】本発明においては、パラジウム化合物とトリアルキルホスフィン類が必須であり、両者を組み合わせて触媒として反応系に加える。添加方法は、反応系にそれぞれ単独に加えても、予め錯体の形にし調整して添加してもよい。

【0022】本発明において使用される塩基としては、無機塩基及び/又は有機塩基から選択すればよく、特に限定するものではないが、より好ましくは、ナトリウム-メトキシド、ナトリウム-エトキシド、カリウム-メトキシド、カリウム-エトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等のようなアルカリ金属アルコキシドであって、それらは反応場にそのまま加えても、またアルカリ金属、水素化アルカリ金属及び水酸化アルカリ金属とアルコールからその場で調製して反応場に供してもよい。

【0023】使用される塩基の量は、反応で生成するハロゲン化水素に対し、0.5倍モル以上使用するのが好ましい。塩基の量が0.5倍モル未満では、アリールアミン類の収率が低くなる場合がある。塩基を大過剰に加えてもアリールアミン類の収率に変化はないが、反応終

了後の後処理操作が煩雑になることから、より好ましい塩基の量は、1～5倍モルの範囲である。

【0024】本発明における反応は、通常不活性溶媒存在下で行う。使用される溶媒としては、本反応を著しく阻害しない溶媒であればよく、特に限定するものではないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系有機溶媒や、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系有機溶媒、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホトリアミド等を挙げることができる。これらのうちより好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系有機溶媒である。

【0025】本発明は、常圧下、窒素、アルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことも、また加圧下でも行うことができる。

【0026】本発明は反応温度20℃～300℃の範囲で行われるが、より好ましくは50℃～200℃の範囲で行われる。

【0027】本発明において反応時間は、アリールハライド、アミン化合物、塩基、パラジウム化合物及びトリアルキルホスフィン類の量及び反応温度によって一定しないが、数分～72時間の範囲から選択すればよい。

【0028】反応終了後、常法によって処理することにより目的とする化合物を得ることができる。

【0029】

【発明の効果】本発明によれば、アリールアミン類が、塩基存在下、アリールハライドとアミン化合物から、トリアルキルホスフィンとパラジウム化合物からなる触媒を用いることで、従来になく高活性・高選択的に合成可能となるため、工業的にも極めて有意義である。

【0030】

【実施例】以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下に示す収率は、仕込みのアリールハライドを基準に算出した。

【0031】調製例1

窒素中、室温下トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（Aldrich製）97mg、*o*-キシレン

10ccを100ccナス型フラスコに加えた。攪拌下、トリ-*tert*-ブチルホスフィン（関東化学製）を加え（トリ-*tert*-ブチルホスフィン/Pdモル比=4/1）、60℃の油浴上で10分間加熱攪拌し触媒とした。

【0032】調製例2

公知方法（J. Organomet. Chem., 65, 253（1974））に基づき、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウムクロロホルム錯体を合成した。窒素中、室温下、合成した錯体104mgを調製例1と同様の操作を行い、触媒とした。

【0033】実施例1

冷却管、温度計及び調製例1で調製した触媒を含む*o*-キシレン溶液約10cc（パラジウム原子/アリールハライド=0.5モル%）の入った滴下ロートを装着した200ccナス型フラスコに、室温下ピペラジン22g、アリールハライドとして*m*-プロモアニソール7.99g（ピペラジン/アリールハライドモル比=6/1）、ナトリウム-*tert*-ブトキシド5.66g（以下、NaOBu^tと略す）（NaOBu^t/アリールハライドモル比=1.38/1）を各々*o*-キシレン20ccで流し込んだ。窒素を約20分間攪拌下流通させた後加温し、80℃で触媒溶液を加えた。引き続き、120℃まで加熱してから3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度*o*-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、目的とするアリールアミンである*N*-(3-メトキシフェニル)ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析したところ、96モル%の収率で得られた。

【0034】実施例2

アリールハライドを*p*-プロモアニソール7.99gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1に示す。

【0035】

【表1】

実施例	アリールハライド	アリールアミン	収率/mol%
2	<chem>COc1ccc(Br)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(N2CCNCC2)cc1</chem>	84
3	<chem>Fc1ccc(Br)cc1</chem>	<chem>Fc1ccc(N2CCNCC2)cc1</chem>	81
4	<chem>Cc1ccccc1Br</chem>	<chem>Cc1ccccc1N2CCNCC2</chem>	92
5	<chem>Cc1ccccc1Br</chem>	<chem>Cc1ccccc1N2CCNCC2</chem>	92
6	<chem>c1ccccc1Br</chem>	<chem>c1ccccc1N2CCNCC2</chem>	89

【0036】実施例3

アリールハライドを1-プロモ-4-フルオロベンゼン

7.47gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

【0037】実施例4

アリールハライドをo-プロモトルエン7.31gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

【0038】実施例5

アリールハライドをm-プロモトルエン7.31gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

【0039】実施例6

アリールハライドをブロモベンゼン6.92gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

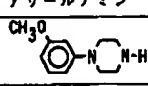
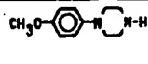
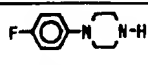
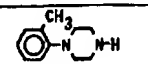
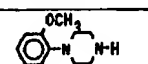
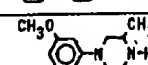
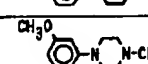
【0040】比較例1

窒素中、室温下、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニバラジウム（Aldrich製）97mg、o-キシレン10ccを100ccナス型フラスコに加えた。攪拌下、トリ-o-トリルホスフィン265mgを加え、60℃の油浴上で10分間加熱攪拌し触媒とした。

【0041】冷却管、温度計及び先に調製した触媒を含むo-キシレン溶液約10cc（バラジウム原子／アリールハライド=0.5モル％）の入った滴下ロートを装着した200ccナス型フラスコに、室温下ピペラジン22g、アリールハライドとしてm-プロモアニソール7.99g、NaOBu^t5.67gを各々o-キシレン20ccで流し込んだ。窒素を約20分間攪拌下流通させた後加温し、80℃で触媒溶液を加えた。引き続き、120℃まで加熱してから3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度o-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、目的とするアリールアミンであるN-（3-メトキシフェニル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2に示す。

【0042】

【表2】

比較例	アリールアミン	収率／mol％
1		61
2		40
3		7
4		5
5		8
6		72
7		42

【0043】比較例2

アリールハライドをp-プロモアニソール7.99gにした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミンであるN-（4-メトキシフェニル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2にあわせて示す。

【0044】比較例3

触媒を、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニバラジウム（Aldrich製）19.7mg、トリ-o-トリルホスフィン54.6mgから調製し、かつアリールハライドを1-ブロモ-4-フルオロベンゼン7.47g（バラジウム原子／アリールハライド=0.1モル％）にした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミンであるN-（4-フルオロフェニル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2にあわせて示す。

【0045】比較例4

触媒を、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニバラジウム（Aldrich製）19.7mg、トリ-o-トリルホスフィン54.6mgから調製し、かつアリールハライドをo-プロモトルエン7.30g（バラジウム原子／アリールハライド=0.1モル％）にした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミンであるN-（o-トリル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2にあわせて示す。

【0046】比較例5

触媒を、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニバラジウム（Aldrich製）19.7mg、トリ-o-トリルホスフィン54.6mgから調製し、かつアリールハライドをo-プロモアニソール7.99g（バラジウム原子／アリールハライド=0.1モル％）にした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミン

7. 47gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

【0037】実施例4

アリールハライドをo-プロモトルエン7.31gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

【0038】実施例5

アリールハライドをm-プロモトルエン7.31gに変更した以外は実施例1と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

【0039】実施例6

アリールハライドをブロモベンゼン6.92gに変更した以外は実施例10と同様の操作を行った。結果を表1にあわせて示す。

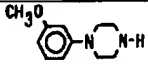
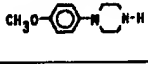
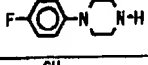
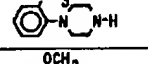
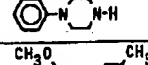
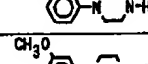
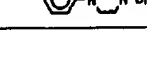
【0040】比較例1

窒素中、室温下、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（Aldrich製）97mg、o-キシレン10ccを100ccナス型フラスコに加えた。攪拌下、トリ-o-トリルホスフィン265mgを加え、60℃の油浴上で10分間加熱攪拌し触媒とした。

【0041】冷却管、温度計及び先に調製した触媒を含むo-キシレン溶液約10cc（パラジウム原子/アリールハライド=0.5モル%）の入った滴下ロートを装着した200ccナス型フラスコに、室温下ピペラジン22g、アリールハライドとしてm-プロモアニソール7.99g、NaOBu^t5.67gを各々o-キシレン20ccで流し込んだ。窒素を約20分間攪拌下流通させた後加温し、80℃で触媒溶液を加えた。引き続き、120℃まで加熱してから3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度o-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、目的とするアリールアミンであるN-（3-メトキシフェニル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2に示す。

【0042】

【表2】

比較例	アリールアミン	収率/mol%
1		61
2		40
3		7
4		5
5		3
6		72
7		42

【0043】比較例2

アリールハライドをp-プロモアニソール7.99gにした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミンであるN-（4-メトキシフェニル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2にあわせて示す。

【0044】比較例3

触媒を、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（Aldrich製）19.7mg、トリ-o-トリルホスフィン54.6mgから調製し、かつアリールハライドを1-ブロモ-4-フルオロベンゼン7.47g（パラジウム原子/アリールハライド=0.1モル%）にした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミンであるN-（4-フルオロフェニル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2にあわせて示す。

【0045】比較例4

触媒を、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（Aldrich製）19.7mg、トリ-o-トリルホスフィン54.6mgから調製し、かつアリールハライドをo-プロモトルエン7.30g（パラジウム原子/アリールハライド=0.1モル%）にした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミンであるN-（o-トリル）ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2にあわせて示す。

【0046】比較例5

触媒を、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（Aldrich製）19.7mg、トリ-o-トリルホスフィン54.6mgから調製し、かつアリールハライドをo-プロモアニソール7.99g（パラジウム原子/アリールハライド=0.1モル%）にした以外は比較例1と同様の操作を行い、目的とするアリールアミン

ンであるN-(3-メトキシフェニル)ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析した。結果を表2にあわせて示す。

【0047】比較例6

冷却管、温度計を装着した100ccナス型フラスコに、窒素中、室温下トリス(ジベンジリデンアセトン)ニバジウム(Aldrich製)96mg、トルエン10ccを加えた。攪拌下、トリ-オ-トリルホスフィン257mgを加え、60℃の油浴上で10分間加熱攪拌し触媒とした。室温にまで冷却した後、窒素気流下、2-メチルピペラジン1.36g、アリールハライドとしてm-ブロモアニソール2.0g(パラジウム原子/アリールハライド=2.0モル%)、NaOBu^t1.43gを各々トルエン10ccで流し込んだ後、攪拌下加熱し100℃で3時間反応させた。反応終了後、濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を、濃縮し一晩真空乾燥させN-(3-メトキシフェニル)-2-メチルピペラジンを含む褐色油状物を得た。ガスクロマトグラフィー分析の結果を表2にあわせて示す。

【0048】比較例7

2-メチルピペラジンをN-メチルピペラジン1.29gにした以外は比較例6と同様の操作を行い、N-メチル、N'-(3-メトキシフェニル)ピペラジンを含む褐色油状物を得た。ガスクロマトグラフィー分析の結果を表2にあわせて示す。

【0049】実施例7

アリールハライドを、クロロベンゼン4.78g(パラジウム原子/アリールハライド=0.5モル%)に変更した以外は実施例1と同様の操作を行い、目的とするN-フェニルピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析したところ、94モル%の収率で得られた。

【0050】実施例8

アリールハライドを、m-ヨードアニソール9.99g(パラジウム原子/アリールハライド=0.5モル%)に変更した以外は実施例1と同様の操作を行い、目的とするN-(3-メトキシフェニル)ピペラジンを内部標準方法によりガスクロマトグラフィー分析したところ、88モル%の収率で得られた。

【0051】実施例9


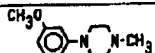
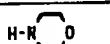
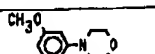
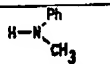
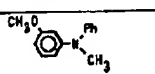
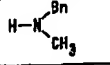
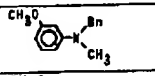
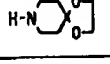
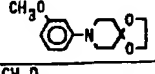
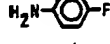
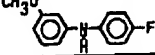
冷却管、温度計及び調製例1で調製した触媒を含むo-キシレン溶液約10cc(パラジウム原子/アリールハライド=0.5モル%)の入った滴下ロートを装着した200ccナス型フラスコに、室温下アミン化合物であるピペリジンを4.71g、m-ブロモアニソール7.99g(アミン化合物/3-ブロモアニソールモル比=1.2/1)、NaOBu^t5.67gを各々o-キシレン20ccで流し込んだ。窒素を約10分間攪拌下流通させた後加温し、80℃で触媒溶液を加えた。引き続き、105℃まで加熱してから3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度o-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、濃縮、引き続き蒸留することにより、N-(3-メトキシフェニル)ピペリジンを淡黄色油状物として得た。単離収率は、97モル%であった。

【0052】実施例10

アミン化合物をN-メチルピペラジン5.13gにした以外は実施例9と同様の操作を行ない、淡黄色油状物として、N-メチル、N'-(3-メトキシフェニル)ピペラジンを得た。単離収率を表3に示す。

【0053】

【表3】

実施例	アミン化合物	芳香族アミン	収率/mol%
10			89
11			93
12			97
13			96
14			95
15			97

Ph、Bnは、各々フェニル基、ベンジル基を表す。

【0054】実施例11

アミン化合物をモルホリン4.48g、触媒を調製例2

で合成したもの(パラジウム原子/m-ブロモアニソール=0.5モル%)を使用した以外は実施例9と同様の

操作を行ない、淡黄色油状物として、N-(3-メトキシフェニル)モルホリンを得た。単離収率を表3にあわせて示す。

【0055】実施例12

アミン化合物をN-メチルアニリン5.49gにした以外は実施例9と同様の操作を行ない、淡黄色油状物として、N-メチル、N-(3-メトキシフェニル)アニリンを得た。単離収率を表3にあわせて示す。

【0056】実施例13

アミン化合物をN-メチルベンジルアミン6.71gにした以外は実施例9と同様の操作を行ない、o-キシレン相を濃縮、15時間真空乾燥した後、N-メチル、N-(3-メトキシフェニル)ベンジルアミンを含む褐色油状物を得た。含有量を、ガスクロマトグラフィーにより分析することにより収率を算出した。結果を表3にあわせて示す。

【0057】実施例14

アミン化合物を4-ビペリドンエチレンケタール7.90gにした以外は実施例9と同様の操作を行ない、o-キシレン相を濃縮、15時間真空乾燥した後、N-(3-メトキシフェニル)-4-ビペリドンエチレンケタールを含む褐色油状物を得た。含有量を、ガスクロマトグラフィーにより分析することにより収率を算出した。結果を表3にあわせて示す。

【0058】実施例15

アミン化合物をp-フルオロアニリン6.00g、触媒を調製例2で合成したもの(パラジウム原子/m-ブロモアニソール=0.5モル%)を使用した以外は実施例18と同様の操作を行ない、o-キシレン相を濃縮、15時間真空乾燥した後、N-(3-メトキシフェニル)-p-フルオロアニリンを含む黒褐色固形物を得た。含有量をガスクロマトグラフィーにより分析することにより収率を算出した。結果を表3にあわせて示す。

【0059】実施例16

冷却管、温度計を装着した200ccナス型フラスコに、ビペラジンを4.72g、m-ブロモアニソール7.99g、NaOBu^t5.66gを各々o-キシレン20ccで流し込んだ。さらに酢酸パラジウム48mg(パラジウム原子/m-ブロモアニソール=0.5モル%)をo-キシレン5ccで流し込んだ後、窒素により約20分間攪拌下系内を置換させた後、トリ-tert-ブチルホスフィン0.2ccを加えた。その後、105℃まで加熱し、引き続き3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度o-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、濃縮し蒸留した。N-(3-メトキシフェニル)

ル)ビペラジンの単離収率は、95モル%であった。

【0060】実施例17

冷却管、温度計を装着した200ccナス型フラスコに、ビペラジンを22.0g、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン7.47g、NaOBu^t5.66gを各々o-キシレン20ccで流し込んだ。さらに酢酸パラジウム48mg(パラジウム原子/1-ブロモ-4-フルオロベンゼン=0.5モル%)をo-キシレン5ccで流し込んだ後、窒素により約20分間攪拌下系内を置換させた後、トリ-tert-ブチルホスフィン0.25ccを加えた。その後、120℃まで加熱し、引き続き3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度o-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、N-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを内部標準法によりガスクロマトグラフィー分析したところ、95モル%の収率で得られた。

【0061】実施例18

調製例2で得た触媒(パラジウム原子/1-ブロモ-4-フルオロベンゼン=0.5モル%)を用いて、実施例12と同様の操作を行い、目的とするN-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを、92モル%の収率で得た。

【0062】実施例19


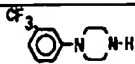

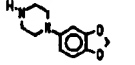


冷却管、温度計を装着した200ccナス型フラスコに、ビペラジン22g、ブロモベンゼン6.70g、NaOBu^t5.66gを各々o-キシレン20ccで流し込んだ。さらに酢酸パラジウム4.5mg(パラジウム原子/ブロモベンゼン=0.05モル%)をo-キシレン5ccで流し込んだ後、窒素により約20分間攪拌下系内を置換させた後、トリ-tert-ブチルホスフィン0.2ccを加えた。その後、120℃まで加熱し、引き続き3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度o-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、目的とするN-フェニルビペラジンを内部標準法によりガスクロマトグラフィー分析したところ、92モル%の収率で得られた。

【0063】実施例20～実施例22

表4に示したアリールハライドを用いた以外は、実施例19と同様のモル比、条件下で反応させ、目的とするアリールアミンを単離した。結果を、表4にあわせて示す。

【0064】

【表4】

実施例	アリールハライド	アリールアミン	収率/mol%
20			82
21			84
22			85

【0065】実施例23

5.67gのNaOBu^tを6.6gのカリウム-tert-ブトキシドに変更した以外は、実施例9と同様の操作を行い、N-(3-メトキシフェニル)ピペリジンを得た。単離収率は95mol%であった。

【0066】実施例24

トリ-tert-ブチルホスフィンを用いた以外は実施例17と同様の操作を行い、N-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを82mol%で得た。

【0067】実施例25

o-キシレンをトルエンに変更した以外は、実施例9と同様の操作を行い、N-(3-メトキシフェニル)ピペリジンを淡黄色油状物として得た。単離収率は96mol%であった。

【0068】実施例26

冷却管、温度計を装着した200ccナス型フラスコに、アミン化合物としてアニリン4.37g(47.0ミリモル、アミン化合物/アリールブロマイド中の臭素原子モル比=1.1)、アリールブロマイドとして3-プロモベンゾトリフロリド9.60g(42.7ミリモ

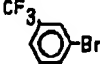
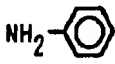
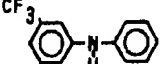
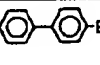
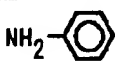
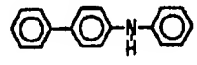
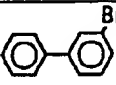
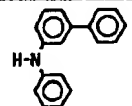

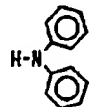
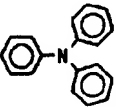
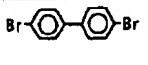
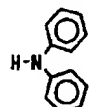
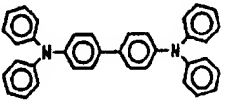
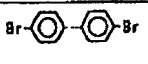
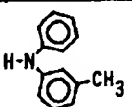
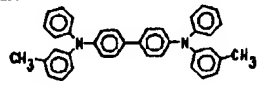
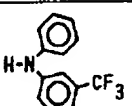
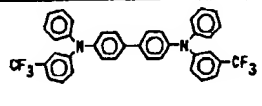
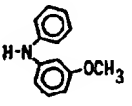
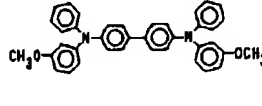
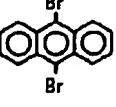
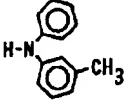
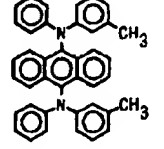
ル)、NaOBu^t5.66g(58.9ミリモル、NaOBu^t/アリールブロマイド中の臭素原子モル比=1.38)を各々o-キシレン25ccで流し込んだ。さらに酢酸パラジウム4.5mg(パラジウム原子/アリールブロマイド=0.05mol%)を加え、窒素により約20分間攪拌下系内を置換させた後、トリ-tert-ブチルホスフィンを加えた(トリ-tert-ブチルホスフィン/酢酸パラジウムモル比=4)。その後、120℃まで加熱し、引き続き3時間加熱攪拌した。反応終了後、水80ccを加え冷却した。反応液は、分液ロートに移し、有機相を分離し、下相の水相は再度o-キシレン40ccで抽出した。有機相は、Na₂SO₄で乾燥した後、ろ過・乾燥した。濃縮物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離し、目的とするアリールアミン類を得た。

【0069】実施例27～実施例35

表5に示したアミン化合物及びアリールブロマイドから、実施例26と同様のモル比及び操作を行いアリールアミン類を得た。結果を表5にあわせて示す。

【0070】

【表5】

実施例	アールプロミド	アミン化合物	アールアミン類	収率/mol%
27				93
28				92
29		↑		89
30				96
31				96
32				91
33	↑			94
34	↑			93
35				86

【0071】実施例36～実施例39
表6に示したアミン化合物及びアールプロミドから、実施例26と同様のモル比及び操作を行いアール

アミン類を得た。結果を表6にあわせて示す。

【0072】

【表6】

実施例	アリールハロゲン化物	アミン化合物	アリールアミン類	収率/mol%
36				97
37				78
38				93
39				80

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

C07D 295/08

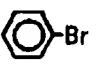
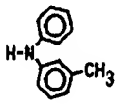
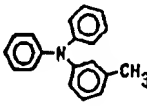
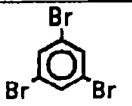
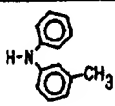
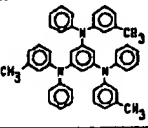
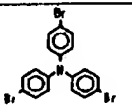
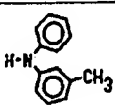
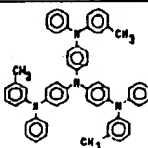
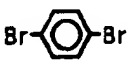
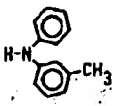
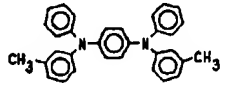
491/113

識別記号

F I

C07D 295/08

491/113

実施例	トリ-ルプロミット*	アミン化合物	トリ-ルアミン類	収率/mol%
36				97
37				78
38				93
39				80

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

C07D 295/08

491/113

識別記号

FI

C07D 295/08

491/113

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)